

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE BEL ÇEVRESİNİN
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SIRASINDA OLUŞAN
ATRİYAL FİBRİLASYONA ETKİSİ

Dr. Tülay OSKAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN

ISPARTA-2016

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışması boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her zaman iyi bir yol gösterici olan ve nezaketiyle tanışma fırsatını yakalamaktan onur duyduğum danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a,

Alçakgönüllülüğü ve desteğini bizden esirgemeyerek her türlü sorunumuza çözüm bulmaya çalışan değerli hocam Prof. Dr. Ercan VAROL'a,

Asistanlığım süresince bilgisi, disiplini ve çalışma prensipleriyle örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ'a,

Bu mesleği yaparken aldığı hazzı bizimle cömertçe paylaşarak her zaman yüreklendirici tavrıyla yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Doğan ERDOĞAN'a,

Her zaman yapıcı tavrı ile yol göstererek, bilgisi ve insani değerleriyle örnek aldığım, tez sürecinde desteğini esirgemeyen değerli hocam çoğu zaman bir ağabey Doç. Dr. Yasin TÜRKER'e,

Bilgi birikimi, çalışma disiplini, destekleyici, öğretici ve daima etik tavrını örnek aldığım, çok şey öğrendiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hatem ARI'ya

Güler yüzünü, samimiyetini, bilgisini ve deneyimini her zaman paylaşan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Akif ARSLAN'a,

Asistanlığımın ilk yılında bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Abdullah DOĞAN'a

Bu zorlu yolda birlikte yürüdüğüm, birçok şey paylaştığım, zoru güzel kılan değerli asistan arkadaşlarıma, hayatımızı emekleriyle kolaylaştıran, ekip olmanın bütünleyiciliğini hissettiren tüm hemşire ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Destekleri, güvenleri ve sevgileriyle ailem olmalarından gurur duyduğum canım annem ve en güzel örneğim bir tanecik ablama,

Ve varlığını hep yanımda hissettiğim "canım babama" yıllarımı biriktirdiğim bir babalar günü hediyesi olarak, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atriyal Fibrilasyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflama	3
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.5. Nedenler.....	5
2.2. Akut Miyokard İnfarktüsü ve Atriyal Fibrilasyon	7
2.3. Obezite ve Atriyal Fibrilasyon	8
3. MATERYAL ve METOD	12
3.1. Hasta Grubu.....	12
3.2. Vücut Kitle İndeksi Ölçümü.....	14
3.3. Bel Çevresi Ölçümü	14
3.4. İstatistiksel Analiz	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	24
ÖZET	32
SUMMARY	33
KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
KY	: Kalp yetersizliği
AKS	: Akut koroner sendrom
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TGF-β	: Transforming growth factor beta
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
CRP	: C-reaktif protein
STEMİ	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
NSTEMİ	: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
EKG	: Elektrokardiyografi
CKMB	: Kreatin kinaz-miyokardiyal band
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
PKG	: Perkütan koroner girişim
ARB	: Anjiotensin reseptör blokleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili faktörler	7
Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	17
Tablo 3. Atriyal fibrilasyon gelişen hastaların özellikleri	19
Tablo 4. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.	21
Tablo 5. Atriyal fibrilasyon gelişimi için bağımsız prediktörler	23



1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Atriyal fibrilasyon (AF) toplumda en sık rastlanılan kardiyak ritim bozukluğudur. Genel populasyonda %1-2 oranında görülmektedir (1). Yaş ile birlikte prevalansı artmakta ve 80 yaşında %5-15'e ulaşmaktadır (2, 3). Türkiye'de AF prevalansı %1,25, insidansı 1000 kişi yılı başına 1,35 olarak bulunmuştur (3, 4). Bu da her yıl 35000 yeni hasta anlamına gelmektedir (3). AF, inme, kalp yetersizliği (KY) ve mortalite gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (5).

Atriyal fibrilasyon akut koroner sendrom (AKS) sonrası %2-21 oranında gelişmektedir ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrasında en sık görülen supraventriküler aritmidir (6). Ayrıca KY ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sıklığı artmaktadır (2). Çalışmalarda Mİ sonrası gelişen AF tüm nedenlere bağlı gelişen mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (6, 7).

Atriyal fibrilasyon patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, AF gelişiminin atriyal genişleme ve ventriküler diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). Yıllar içinde katlanarak artan AF prevalansı tek başına (kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon, atriyal septal defekt, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı) ve kalp dışı (tiroid fonksiyon bozukluğu, diyabetes mellitus, obezite) durumlarla da ilişkilendirilmektedir.

Obezite hem koroner arter hastalığı için (11) hem de AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (12). Akut Mİ sırasında hastane yatışı süresince yeni gelişen AF insidansı 100 kişi yılı başına 6-8 olarak bulunmuştur (13). AF gelişiminin, ileri yaş, yüksek Killip sınıfı, hipertansiyon öyküsü ve yeni gelişen KY gibi çeşitli durumlarla ilişkili olabildiği ve mortalite üzerine olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir (13).

Atriyal fibrilasyon günümüzde yaygın bir halk sağlığı sorunu olan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam nüfusun üçte birini etkilediği düşünülen obeziteyle yakın ilişkili bulunmuştur (8). Obezitenin, her biri AF gelişimine yatkınlık oluşturan; sol atriyal genişleme, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca doğum ağırlığı (14), boy, vücut ağırlığı ve

vücut kitle indeksi (VKİ) bazı çalışmalarda AF gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir (15, 16).

Son zamanlarda bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümlerin de AF gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (17, 18). Bu risk faktörlerinin Mİ sırasında AF gelişimine etkisi ise bilinmemektedir. Obezite etkisiyle açığa çıkan bazı medyatörlerin ve inflamatuvar süreçlerin AF gelişimine etkisi ise günümüzde hala ilgi çeken ve açıklanamamış konulardandır. Biz de çalışmamızda Mİ seyrinde sık gözlenen bir aritmi olan AF için, modifiye edilebilir koroner arter hastalığı risk faktörlerinden obeziteyi belirlemede kullanılan, VKİ ve bel çevresinin etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon, atriyumların düzensiz elektriksel aktivitesi sonucu gelişen, atriyal mekanik işlev bozukluğu ile karakterize bir supraventriküler aritmidir. Elektrokardiyografik olarak P dalgaları izlenmez, RR aralıkları düzensizdir, değişen şekil ve hızda fibrilasyon dalgaları görülebilir. Atriyal hız genellikle 300 atım/dk ve üzerindedir. Ventrikül cevabı hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar, otonom kontrol ve atriyoventriküler nodun elektrofizyolojik özelliklerinden etkilenmektedir. Sıklıkla düzensiz ve hızlıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık rastlanan kardiyak aritmidir. Toplumda %1-2 oranında görülmekte (1) olup, tüm aritmi nedenli acil servis başvurularının 1/3'ünden sorumludur (3). Yaş ile birlikte AF prevalansı artmaktadır. Toplumların yaşlanmasıyla, gelecek 50 yılda AF prevalansının 2,5 kat artması beklenmektedir (2). Türk yetişkinlerde yapılan bir çalışmada AF prevalansı %1,25, insidansı 1000 kişi yılı başına 1,35 olarak saptanmıştır (4).

2.1.3. Sınıflama

2010 yılı Avrupa Kalp Cemiyeti AF tedavi kılavuzunda klinik olarak AF'yi 5 kategoriye ayırmıştır (2) :

İlk kez tanı alan AF: Aritminin süresi, semptomların varlığı ve şiddetinden bağımsız, AF ile ilk kez kliniğe başvuran hastaları tanımlar.

Paroksizmal AF: Yılda en az 2 kez tekrarlayan genellikle 48 saat içinde kendiliğinden sonlanan AF olarak tanımlanır. Ataklar 7 güne kadar uzayabilmektedir. Kırksekiz saatin üzerinde kendiliğinden sinüs ritmine dönme

ihtimali azaldığı için hastalar antikoagülasyon gerekliliği açısından iyi değerlendirilmelidir.

Israrcı (persistan) AF: Yedi günden uzun süren veya ilaçlar ile veya elektriksel kardiyoversiyon ile sonlandırma gerektiren AF'dir.

Uzun süreli ısrarcı AF: Herhangi bir ritim kontrol stratejisine karar verildiğinde 1 yıldan uzun süredir AF olması durumudur.

Kalıcı AF: Aritmi varlığının hasta veya hekim tarafından kabul edildiği ve ritim kontrol girişiminin planlanmadığı veya sinüs ritminin sağlanamadığı AF'dir.

Tek başına AF (Lone AF), klinik ve ekokardiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmaksızın 60 yaş altındaki hastalarda görülen AF'yi tanımlar. Bu hastalar inme için 15 yıl boyunca %1,3 gibi düşük bir artmış riske sahiptir. Artan yaş ve hipertansiyon gibi risk faktörleriyle bu riskin arttığı görülmektedir (2).

Atriyal fibrilasyon atağı 30 saniyeden uzun süren, geri döndürülebilir bir nedene bağlı olmayan atakları tanımlar (19). AF akut Mİ, kardiyak cerrahi, miyokardit, perikardit, hipertiroidi, akut akciğer hastalığı gibi bir duruma bağlı geliyorsa ikincil AF olarak tanımlanır ve altta yatan hastalığın tedavisi ile AF sonlandırılabilir (20).

2.1.4. Patofizyoloji

Yapısal kalp hastalıkları ventrikül ve atriyumlarda yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması ve proliferasyonu, bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme, AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kas demetleri ve lokal iletim yolları arasında elektriksel heterojeniteye yol açarak kolaylaştırır (2).

Atriyal fibrilasyonda fokal aktivasyon ve çoklu dalgacık hipotezleri elektrofizyolojik mekanizmaları açıklamak için kullanılmaktadır. Fokal aktivasyon hipotezine göre atriyumlarda çeşitli tetikleyici bölgeler bulunmaktadır ve buralardan hızlı uyarılar çıkmaktadır. Bu bölgelere ablasyon uygulandığında AF 'nin sonlandığı izlenmiştir. Bu uyarılar sıklıkla pulmoner venler olmak üzere, superior vena kava,

Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ve koroner sinüs bölgelerinden kaynaklanmaktadır (21). AF çoklu dalgacık hipotezine göre atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik şekilde devamlı iletimiyle sürmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgalarının birbirleri ile etkileşmesi sonucunda dalga kırılması ve yeni dalga oluşması meydana gelmektedir. İlerleyen dalga sayısı kritik düzeyin altına indiğinde aritmi sonlanmaktadır (2).

Atriyal fibrilasyon oluşmasına elektriksel yeniden şekillenme de katkıda bulunmaktadır. Uzun süreli AF miyofibril kaybı, glikojen granüllerinin birikimi ve "gap junction"larda iletinin bozulmasına neden olabilir. AF'li hastalarda artmış metalloproteinaz ve disintegrin aktivitesi atriyal dilatasyona neden olabilmektedir. Bu da ısrarcı AF sonrası sinüs ritmine döndürülen hastalarda atriyal kasılmanın bozulmasını açıklamaktadır. Atriyal kasılmanın normale dönmesi haftalar sürebilmektedir (22). Elektriksel yeniden şekillenme, atriyal işlevsel bozukluğa neden olarak AF'nin sürmesine katkıda bulunmaktadır. Bir hayvan deneyinde elektriksel bir uyarı ile başlatılan AF'nin kendiliğinden sonlanmakta olduğu, ancak birkaç indükleme ardından atak sürelerinin uzamakta olduğu gözlenmiştir (23). Atriyal fibrilasyona eğilimdeki artış, etkin refrakter dönemin kısalması ve atak süresinin uzaması ile açıklanmıştır. Bu durum 24 saatten kısa süreli AF atağında kardiyoversiyon başarısının daha yüksek olduğunu açıklar (22).

2.1.5. Nedenler

Atriyal fibrilasyon sıklıkla bir kalp hastalığına bağlı gelişmekle birlikte altta yatan neden alkol veya ilaç alımı, pulmoner emboli, kronik obstruktif akciğer hastalığı, uyku apnesi, tiroid işlev bozukluğu ve obezite gibi kalp dışı nedenler de olabilmektedir. Bu hastalıklar atriyal dokuda farklı mekanizmalarla inflamasyon ve fibrozis gelişimini uyarmaktadır. Bu durumlar atriyal volüm ve basınç artışına neden olarak "reentry" mekanizmalarını tetiklemekte ve AF gelişimine neden olmaktadır.

Atriyal fibrilasyona neden olan en sık rastlanan kardiyak nedenler ise kalp kapak hastalıkları (genellikle mitral kapak hastalıkları), koroner arter hastalığı, KY, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, hipertansiyon, kardiyak ve mediasten kökenli tümörlerdir (2). AF aynı zamanda uzun ve kısa QT sendromları,

Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomyopati gibi kalıtsal hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (24, 25). Özellikle erken başlangıçlı AF'nin genetik kökenli olabileceği düşünülmektedir (26). Gen mutasyonlarının AF ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24, 27).

Yaşlanma ile miyosit kaybı ve buna bağlı olarak elektriksel ileti bozuklukları meydana gelmekte ve dolayısıyla AF oluşma sıklığı artmaktadır (2). Bununla birlikte, persistan ve paroksizmal AF'li hastaların anlamlı bir kısmını lone AF'li genç hastalar oluşturmaktadır (28).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarla yapılan birçok çalışmada hipertansiyon prevalansı %50'nin üzerinde bulunmaktadır (29, 30). Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisine neden olarak veya sol ventrikül diyastolik işlevlerinde bozulma sonucu sol atriyum genişlemesine neden olarak AF gelişim riskini arttırmaktadır. Framingham çalışmasında AF gelişme riskinin ekokardiyografik olarak sol ventrikül duvar kalınlığındaki her 4 mm artış için %28, sol atriyum genişliğindeki her 5 mm artış için de %39 arttığı görülmüştür (31). Başka bir çalışmada hipertansif hastalarda AF insidansı 100 hasta yılı başına 9,4 olarak tespit edilmiştir (32).

Diyabetes mellitus ve AF ilişkisi de birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitusun AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (33, 34). Yine bir çalışmada diyabetes mellituslu hastalarda AF insidansı 100 kişi yılı başına 14,9 olarak saptanmıştır ve tek başına diyabetes mellitusun AF gelişme riskini 2,1 kat arttırdığı görülmüştür (34).

Kalp yetersizliği, AF'nin sonucu olarak görülebilmekle birlikte, çeşitli nörohumoral mekanizmalarla veya atriyal basınçta ve volüm yükünde artışa neden olarak AF gelişiminin nedeni de olabilmektedir (2). Framingham çalışmasında KY'nin, AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (31). Yine Framingham çalışmasında KY'nin AF riskini 4-6 kat arttırdığı görülmüştür (33). AF gelişen KY hastalarında ise mortalitenin 1,6-2,7 kat arttığı görülmüştür (35, 36).

Atriyal fibrilasyon gelişimi AKS ve stabil koroner arter hastalarında da artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) çalışmasında AF'li stabil koroner arter hastalarında mortalitenin sinüs ritmindekilere göre %65 artmış olduğu görülmüştür (37). AF

gelişiminde koroner arter hastalığı ve geçirilmiş Mİ'nin da bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur (33, 38).

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili faktörler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili faktörler

<p>Elektrofizyolojik bozukluklar Artmış otomatizite (fokal atriyal fibrilasyon) İletim anormallikleri (yeniden giriş mekanizması)</p> <p>Atriyal basınç artışı Kalp kapak hastalıkları Miyokardiyal hastalıklar Sistemik ve pulmoner hipertansiyon İntrakardiyak tümörler ya da trombüsler</p> <p>Atriyal iskemi Koroner kalp hastalığı</p> <p>Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları Konjenital kalp hastalıkları (atriyal septal defekt, Ebstein anomalisi) İnflamatuvar ve infiltratif hastalıklar (amiloidoz, miyokardit) Endokrin bozukluklar (feokromasitoma, hipertiroidi)</p> <p>Akciğer hastalıkları Otonomik değişiklikler İlaçlar (alkol, kafein)</p> <p>Nörojenik Nedenler Cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon Tek başına atriyal fibrilasyon Ailesel atriyal fibrilasyon</p>

2.2. Akut Miyokard İnfarktüsü ve Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon AKS sırasında en sık rastlanan supraventriküler aritmidir ve akut Mİ sırasında insidansı 100 hasta yılında 13,3'e ulaşabilmektedir (6). Akut Mİ sırasında gelişen AF kötü klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (2). AF gelişen akut Mİ hastaları incelendiğinde hastaların sıklıkla daha yaşlı, artmış komorbid durumları olan, hemodinamik anormallikler ve yüksek Killip skorlarına sahip, daha ciddi koroner arter hastalığı ve reperfüzyon sonrası zayıf akım gözlenen hastalar olduğu görülmüştür (13). Mİ sonrası sol ventrikül hasarı ile birlikte ise AF gelişim sıklığının arttığı izlenmiştir (39, 40).

Akut Mİ sırasında gelişen AF, iskemi ve azalmış atriyal kan akımı, artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve sol atriyum basıncı, diyastolik ve otonom işlevlerde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (13). Aynı zamanda bu hastalarda sinüs ve atriyoventriküler nod arterlerinde infarkta daha sık rastlanmıştır (41). Hastalarda ekokardiografik olarak saptanan atriyal volüm artışı ve atriyal aktivasyon zamanında uzamanın Mİ sonrası AF gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (42). Yine Mİ sırasında gelişen sol atriyum volüm ve basınç artışı, sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu ve sol ventrikülde restriktif doluş paterninin AF gelişen hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (43). Akut Mİ sırasında artan sol ventrikül diyastol basıncı sonucu gelişen atriyal ileti dispersiyonunda artış (44) ve mitral yetersizliği gelişiminin akut Mİ sırasında AF gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (45).

Akut Mİ sırasında AF gelişiminin kötü prognoz ve kısa ve uzun dönem mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 7). GUSTO I çalışmasında akut Mİ sırasında yeni gelişen AF'si olan hastaların 30 günlük mortalitesinin AF gelişmeyenlerle kıyaslandığında 1,4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (46). GUSTO III çalışmasında AF gelişen hastalarda mortalite, gelişmeyenlere göre diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 1,49 kat daha fazla olarak gözlenmiştir (47). Yine GISSI-3 çalışmasında AF gelişen AKS hastalarında hastane içi mortalite anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur (48). Aynı çalışmada hastaneye yatışta birinci günden sonra AF gelişenlerde, hastane yatışının ilk gününde AF gelişenlere göre artmış mortalite riski olduğu izlenmiştir (48). Sol ventrikül işlev bozukluğu olan AF'li akut Mİ hastalarında uzun ve kısa dönem mortalite dışında, inme, KY ve tekrarlayan Mİ sıklığının da arttığı görülmüştür (39).

2.3. Obezite ve Atriyal Fibrilasyon

Obezite gün geçtikçe artan, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar obezitenin AF gelişimi ile sıkı bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir (8, 15, 16, 33). VKİ'deki her 1 kg/m² artış için AF gelişme riskinde %4 artış olduğu gösterilmiştir (8, 16, 33). Sol atriyal genişleme, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi obeziteyle ilişkisi belirlenmiş bazı durumlar aynı zamanda AF gelişimi için önemli substratlardır (12). AF gelişiminde önemi

kanıtlanmış olan obstrüktif uyku apne sendromu, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi durumlarla obezite birlikteliği sıktır (49). Fakat obezite ile AF ilişkisi sadece bu durumlarla açıklanamaz.

Atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde atriyumların yapısal ve elektriksel yeniden yapılanması önemli rol oynamaktadır (50). Obezite ve AF arasında anlamlı bir epidemiyolojik birliktelik olmasına rağmen (16), buna neden olan elektrofizyolojik mekanizmalar hala açıklanamamıştır (8). Obezite, düşük dereceli inflamasyon, renin-angiotensin sistemi ve endotelin yolaklarında artmış aktivite, yüksek transforming growth factor beta (TGF- β) aktivitesi ile karakterize sistemik bir hastalıktır (51). Bu faktörler miyokard hipertrofisi ve fibrosis ile ilişkili bulunmuştur (52).

Mahajan ve arkadaşlarının koyunlarla yaptıkları bir çalışmada kronik obez hayvanlarda atriyal endokarda ileti yavaşlaması ve artmış dalgacık kırılması olduğu gösterilmiştir. İleti yavaşlaması bölgesel farklılık gösterse de sonuçta iletide heterojeniteye neden olmakta ve AF gelişimine neden olabilmektedir (10). Munger ve arkadaşları obez hastalarda sol atriyum ve pulmoner venler arasında ileti yavaşlaması olduğunu gözlemlemişlerdir (53). Obez hayvanlarda sol atriyum posterior miyokardına epikardiyal yağ dokusu infiltrasyonu da AF gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (10). Obezite aynı zamanda epikardiyal yağ doku kalınlığında artışa neden olmaktadır. Epikardiyal yağ doku kalınlığındaki artış, atriyal elektrofizyolojik ileti ve sempatovagal dengede bozulmaya neden olarak AF'ye sebep olabilmektedir (54). Epikardiyal yağ doku inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazları gibi profibrotik faktörler salgılayarak komşu atriyal miyokardiyumda fibrosis gelişimine katkıda bulunur (55). Obez tip 2 diyabetes mellituslu hastaların epikardiyal yağ dokusundan TGF- β ailesinin bir üyesi olan aktivin-A'nın salınımının arttığı ve bunun AF riskinin artmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (56).

Uzun süreli obezite atriyum interstisyumunda diffüz fibrozise neden olur ve bu da ileti yolakları anormalliklerine sebep olarak AF'ye yol açabilir (57). Fibrozisten sorumlu TGF- β 1 sinyal ileti yolaklarında bulunduğu gösterilen önemli bir sitokindir (10). Genetiği değiştirilmiş farelerle yapılan bir çalışmada yapısal

TGF- β 1 aşırı üretiminin selektif atriyal fibrosis, ileti yollarında heterojenite ve AF'ye yol açtığı gösterilmiştir (58).

Epikardiyal ve subepikardiyal yağ dokunun AF gelişimine nasıl etki ettiği hala net olarak bilinmemektedir. Hızlı atriyal uyarılma adipoz doku birikimini regüle eden genlerin (RETN, IGF1, HK2, PYGM, LOX ve NR4A3) ekspresyonunu artırır (59). Bu genler persistan AF'li hastaların atriyal miyokardiyumunda da artmış olarak görülmektedir (59).

Yaşlanma ile sistemik inflamatuvar yanıt ve AF riski artarken, antioksidan kapasite azalmaktadır (60). Oksidan değişiklikler ve inflamasyon birbiriyle ilişkilidir. Obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve yaşlanma sistemik oksidan stresi (61) ve AF gelişme riskini arttırmaktadır (62, 63). Peroksinitrit, süperoksit ve nitrik oksit etkileşimiyle oluşan (64), protein ve lipit hasarına neden olan oksidan bir anyondur (65). Peroksinitrit persistan AF'li hastaların atriyal dokularında yüksek düzeyde bulunmaktadır (66). Kardiyak miyosit süperoksit seviyesini gösteren nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi miyosit hipertrofisi, reaktif fibrosis ve kontraktıl disfonksiyonun önemli bir göstergesidir (67). Taşikardi, anjiotensin II, aldosteron ve endotelin-1 kardiyak miyositlerde NADPH oksidaz aktivitesini de arttırmaktadır (67). NADPH oksidaz aktivitesi artışı da AF ile ilişkili bulunmuştur (68).

Obeziteyi gösteren VKİ (8, 69, 70), bel çevresi (69), kalça çevresi (69, 70) gibi antropometrik ölçümler de AF riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Vücut boyutları artışı (71) ve VKİ (8, 72) sol atriyal çap ve sol atriyal volüm artışı ile ilişkili olarak görülmüştür. Sol atriyal genişleme, sol ventrikül çapına bakılmaksızın atriyal dokuda ektopik sinyalleri başlatan ve sürdüren bağımsız bir AF prekürsörüdür (73). Bel çevresi, subkutan ve intraabdominal yağ kitlesiyle korele bulunmuştur ve abdominal yağ kitlesi için iyi bir göstergedir (72). Abdominal yağ kitlesi ise kardiyometabolik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (74).

Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal ve subkutan yağ doku kitlesi birlikte değerlendirilmektedir (74). Abdominal yağ doku dağılımı ile kardiyometabolik hastalık ilişkisine yönelik birçok hipotez öne sürülmüştür (75). Bunlardan biri çevresel faktörlerin santral sinir sistemi ve adrenal aksı tetiklemesiyle öncelikli

olarak gövdede yağ doku birikimi ve bunun kardiyometabolik hastalıklara yol açmasıdır (76). Subkutan yağ dokusunda enerji depolanması kısıtlı olduğu için artan enerji intraabdominal yağ dokuda ve kas-iskelet sistemi gibi ektopik odaklarda yağ depolanmasına neden olur. Ektopik odaklarda yağ depolanması da bu organlarda metabolik bozukluğa neden olur. Karaciğerde yağ birikimi sonucu insülin direnci ve dislipidemi, iskelet kası hücrelerinde yağ birikimiyle insülin direnci gelişir (77). Üçüncü hipotez ise omental ve mezenterik yağ dokunun lipolizinin tıraçilgliserollerden serbest yağ asitlerinin salınımına neden olarak hepatik insülin direncine, lipoprotein sentezine ve hepatositlerde nötral lipit depolanımına yol açmasıdır (77). Omental ve mezenterik yağ dokudan anjiotensinojen, kortizol ve inflamatuvar adipokinler de salınmaktadır ve bunlar da kardiyometabolik hastalık gelişmesine katkıda bulunmaktadır (75). Diğer bir hipotez ise bazı genlerin yağların abdominal depolarda birikimini sağlayarak kardiyometabolik hastalıklara neden olduğudur (75).

İnflamasyon, AF gelişimi, devamı ve rekürrensi için önemli bir rol oynamaktadır (78). AF'li hastalarda C-reaktif protein (CRP) (79) ve nötrofil/lenfosit oranları yüksek olarak tespit edilmiştir (80) İnflamasyon göstergelerinden CRP ile obezite parametrelerinden bel çevresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (81).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya akut veya subakut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanısı ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yatırılarak koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Kararsız anjina pektoris olan hastalar, orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar, hipertiroidisi olan hastalar, ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı eşlik eden hastalar, sepsis gelişen hastalar, malignite anamnezi olan hastalar, daha önceden antiaritmik ilaç tedavisi alan hastalar, bilinen ciddi psikiyatrik hastalığı olan hastalar, ve AF öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Temmuz 2014 ile Şubat 2016 tarihleri arasında toplam 360 STEMİ ve NSTEMİ tanısı konan hasta alındı. Bu hastalardan 25 tanesi dışlama kriterlerine uyduğu için çalışmadan dışlandı (hipertiroidi, n=6; ciddi kalp kapak hastalığı, n=3; ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n=1; sol atriyum çapı > 45mm, n=7; daha önceden antiaritmik tedavi alıyor olmak, n=2; kalıcı AF, n=6). Kalan 335 hasta çalışmaya alındı.

Hastalarda Mİ tanısı biyobelirteçlerden troponin T'de artış ya da azalmayla birlikte en azından bir değerin üst referans sınırın 99. yüzdeliğinin üstünde olması ve beraberinde; iskemi semptomları (20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı), elektrokardiyografi (EKG)'de yeni veya yeni olduğu varsayılan anlamlı ST segment veya T dalgası değişiklikleri veya yeni oluşmuş sol dal bloku, patolojik Q dalgalarının oluşması, yeni ya da tahminen yeni canlı miyokard dokusu kaybına ya da bölgesel duvar hareket bozukluğuna ilişkin görüntüleme ve anjiyografide saptanan intrakoronar trombus bulgularından en azından birinin bulunmasıyla konuldu. STEMİ'de EKG'de ST segment yükselmesi; ardışık iki derivasyonda J noktasından itibaren V2-V3 dışında her iki cinsiyette tüm derivasyonlarda $\geq 0,1mV$ 'lik ST yükselmesi, V2-V3'de ise 40 yaş ve üzeri erkeklerde $\geq 0,2mV$ ve 40 yaş altı erkeklerde $\geq 0,25mV$ 'lik ST yükselmesi, kadınlarda $\geq 0,15mV$ 'lik ST yükselmesi olarak belirtilen miyokard enfarktüsünün evrensel tanımının önerdiği şekilde konuldu (82). Akut Mİ başlangıç zamanı olarak hastadan alınan semptom başlangıç bilgisi esas alındı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, semptomlar başladıktan ne kadar sonra hastaneye başvurdıkları, hastane dışı kardiyak tedavileri kaydedildi. Koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri (cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, dislipidemi), daha önceden bilinen aritmi varlığı, bilinen hastalıkları ve önceden almış oldukları tedavileri de kaydedildi. Hipertansiyon tanısı için antihipertansif ilaç kullanıyor olma veya önceden kan basıncı yüksekliği saptanması (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ölçüt alındı (83). Diabetes mellitus tanısı için önceden insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanıyor olma veya kan şekeri yüksekliği saptanması (açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL) ölçüt alındı (84). Dislipidemi tanısı için daha önceden antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olma veya son yayınlanan kılavuzda hasta gruplarına göre tavsiye edilen değerlerin üzerinde değer saptanması ölçüt alındı (85). Önceden kullanılan ilaç varlığında ilaçların dozları ve kullanım süreleri kaydedildi.

Hastalara koroner yoğun bakım ünitesine yatışlarında EKG çekildi ve koroner yoğun bakım ünitesinde Petaş KMA 800 (Türkiye) monitörleri kullanılarak sürekli monitörizasyon yapıldı. AF tanısı elektrokardiyografi kaydında p dalgalarının olmaması, ince veya kaba fibrilasyon dalgalarının olması ve RR mesafesinin düzensiz olması kriterlerine göre konuldu. Çalışmada sonlanım noktası hastaların koroner yoğun bakım ünitesinde yatış süresince sürekli monitörizasyon altında tespit edilen ve 30 saniyeden uzun süren AF ataklarının gelişmesi olarak kabul edildi. Servis takipleri sırasında sürekli monitorizasyon yapılmadığından servis takibi süresince AF gelişimi değerlendirmeye alınmadı. Hastaların koroner yoğun bakım ünitesinde monitörizasyonu sonrası ölçülen ilk kan basıncı ve nabız değerleri de kaydedildi.

Hastaların hastanede takipleri süresince her sabah venöz kanları alınarak biyokimya laboratuvarında kreatin kinaz-miyokardiyal band (CKMB) ve troponin T seviyeleri ölçüldü. Hastanede yatış sırasında ölçülen zirve CKMB ve zirve troponin T değerleri kaydedildi. Hastaların rutin laboratuvar ve girişimsel değerlendirmeleri dışında ek tetkik istenmedi.

Bütün hastaların koroner yoğun bakım ünitesindeki takip sürecinde mezura ile bel çevreleri ve boyları ölçüldü, hastaların ağırlıkları tartı ile değerlendirildi ve ölçümler kaydedildi.

Bütün hastalar güncel yayınlanmış kılavuzlara göre tedavi edildi. Hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metodu ile hesaplandı (86). Sol atriyum çapı parasternal uzun akstan kısa çap ve apikal dört boşluktan en ve boy olarak ölçülerek kaydedildi. Hastalara hastanede kalış süreleri içerisinde koroner anjiyografi yapılarak damar lezyonları kaydedildi. Herhangi bir koroner arterde %50 ve üzerinde darlık yapan lezyon olması anlamlı darlık olarak değerlendirildi.

3.2. Vücut Kitle İndeksi Ölçümü

Çalışmaya alınan bütün hastalar koroner yoğun bakımdaki tedavileri sürecinde bir baskül ile çıplak ayakla ve üzerlerinde hafif giysiler olarak tartıldı ve ağırlıkları kilogram cinsinden kaydedildi. Hastaların yine çıplak ayakla boyları mezura ile ölçüldü ve metre cinsinden kaydedildi. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı (kg/m^2). Hastalar Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan VKİ kategorilerine göre düşük ağırlıklı ($<18,5\text{kg/m}^2$), normal ağırlıklı ($18,5\text{kg/m}^2$ ile 25kg/m^2 arasında olanlar), fazla kilolu (25kg/m^2 ile 30kg/m^2 arasında olanlar) ve obez ($\geq 30\text{kg/m}^2$) olanlar olarak sınıflanmıştır (87). VKİ 25 ve üzerinde olan fazla kilolu veya obez, VKİ 25'in altında olan hastalar ise fazla kilolu veya obez olmayan hastalar olarak kaydedildi.

3.3. Bel Çevresi Ölçümü

Hastaların bel çevresi mezura ile hastalar üzerlerinde ince giysilerle dik olarak ayakta dururken normal bir ekspiryum sonrası spina iliaka anterior superior ile en alt kaburgayı birleştiren çizginin ortasından ve belin en geniş olduğu hattan ölçüldü. Ölçümler santimetre cinsinden kaydedildi (75). Erkekler için bel çevresinin $>102\text{cm}$ olması, kadınlar için ise $>88\text{cm}$ olması abdominal obezite göstergesi olarak kabul edildi (75) ve kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, non-parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi. AF gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması sonucunda $p < 0.05$ saptanan değişkenler (yaş, koroner yoğun bakıma yatış sırasındaki nabız dakika sayısı, ejeksiyon fraksiyonu, zirve CKMB, hastanede anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi başlanması, koroner yoğun bakımda kalış süresi) çoklu regresyon analizine alındı. Çoklu regresyon analizine göre AF gelişimi için bağımsız prediktörler olasılık oranı ve eşlik eden %95 güvenlik aralığı şeklinde sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 28 ile 91 yıl arasında ve ortalaması 63 ± 13 yıl olarak saptandı. Hastaların 75'i (%22,4) kadın idi. Tüm hastalarda VKİ 16.07 ile 47.05 arasında ve ortalaması $27,14 \pm 4.73$ olarak belirlendi. Hastaların bel çevresi ise minimum 65cm, maksimum 138cm, ortalama $100,11 \pm 12,60$ cm olarak ölçüldü. Hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörleri değerlendirildiğinde 168 (%50,1) hastanın sigara içtiği, 80 (%23,9) hastanın diyabetes mellitus öyküsünün olduğu, 166 (%49,6) hastanın hipertansiyon öyküsünün olduğu, 67 (%20) hastanın hiperlipidemi öyküsünün olduğu saptandı. Hastalar transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi ve sol atriyum çapı ortalama $36,3 \pm 4,0$ mm, ejeksiyon fraksiyonu ortalama $\%45,2 \pm 9,8$ olarak ölçüldü.

Hastaların 219'una (%65,4) STEMİ, 116'sına (%34,6) NSTEMİ tanısı kondu. Toplam 105 (%31,3) hasta anterior Mİ, 114 (%34) hasta ise anterior dışı Mİ tanısı ile takip edildi. Hastalar ortalama $2.1 \pm 0,6$ gün koroner yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar fazla kilolu veya obez olup olmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Fazla kilolu veya obez ve fazla kilolu veya obez olmayan gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı (fazla kilolu veya obez: 62 ± 12 , fazla kilolu veya obez olmayan: 63 ± 15 , $p=0,655$). Fazla kilolu veya obez hastaların 58'i (%26,5) fazla kilolu veya obez olmayan hastaların 17'si (%14,7) kadındı ($p=0,013$).

Fazla kilolu veya obez hastaların 146'sında (%66,7) aynı zamanda abdominal obezite de bulunuyordu. Fazla kilolu veya obez hastalarda fazla kilolu veya obez olmayanlara göre sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi anlamlı olarak daha fazla bulunmaktaydı (tüm p değerleri $<0,05$).

Fazla kilolu veya obez hastaların koroner yoğun bakım yatışı sırasında ölçülen dakikadaki nabız sayıları fazla kilolu veya obez olmayanlara göre daha fazla saptandı (sırasıyla ortalama $79,57 \pm 15,86$ ve $75,35 \pm 13,86$, $p=0,016$). Fazla kilolu veya obez hastalarda fazla kilolu veya obez olmayanlara göre sistolik ve diyastolik

kan basınçlarının da anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,043$).

Hastalar transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildiklerinde fazla kilolu veya obez hastalar ve fazla kilolu veya obez olmayan hastalar arasında ejeksiyon fraksiyonları açısından anlamlı fark izlenmezken ($p=0,844$), sol atriyum çapları ve apikal dört boşlukdan sol atriyum enleri ve boyları fazla kilolu veya obez hastalarda fazla kilolu veya obez olmayanlara göre anlamlı olarak daha geniş olarak ölçüldü ($p=0,001$).

Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Fazla kilolu veya obez (n=219)	Fazla kilolu veya obez olmayan (n=116)	P değeri
Yaş, yıl	63 ± 12	64 ± 15	0,655
Kadın cinsiyet, n (%)	58 (26,5)	17 (14,7)	0,013
Bel çevresi, cm	106,05 ± 10,10	88,89 ± 8,58	0,001
Abdominal obezite, n (%)	146 (%66,7)	11 (%9,5)	0,001
Sigara, n (%)	96 (43,8)	72 (62,1)	0,001
Diyabetes mellitus, n (%)	65 (29,7)	15 (12,9)	0,001
Hipertansiyon, n (%)	121 (55,3)	45 (38,8)	0,004
Hiperlipidemi, n (%)	57 (26,0)	10 (8,6)	0,001
Nabız dakika sayısı, n	79,57 ± 15,86	75,35 ± 13,86	0,016
Sistolik kan basıncı, mmHg	137,32 ± 23,01	127,98 ± 23,91	0,001
Diastolik kan basıncı, mmHg	79,50 ± 15,42	76,00 ± 14,23	0,043
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	45,3 ± 10,0	45,0 ± 9,5	0,844
Sol atriyum çapı, (mm)	36,991 ± 3,8	35,017 ± 4,1	0,001
Sol atriyum eni, (mm)	37,48 ± 3,8	35,35 ± 4,0	0,001
Sol atriyum boyu, (mm)	41,43 ± 4,3	39,41 ± 4,6	0,001
Mİ tipi			
STEMİ, n (%)	133 (60,7)	86 (74,1)	0,014
NSTEMİ, n (%)	86 (39,3)	30 (25,9)	
Ağrı süresi, saat	12,3 ± 17,29	10,51 ± 16,53	0,342
STEMİ			
Anterior, n (%)	67 (50,4)	38 (44,2)	0,371
Nonanterior, n (%)	66 (49,6)	48 (55,8)	
Zirve CKMB, U/L	145,5 ± 171,4	169,6 ± 149,8	0,203
Zirve Troponin T, ng/ml	4,69 ± 27,9	3,42 ± 3,2	0,627

Hastaneye yatmadan önceki tedavi			
Beta bloker, n (%)	46 (21,0)	16 (13,8)	0,106
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	28 (12,8)	8 (6,9)	0,098
ADE inhibitörü, n (%)	32 (14,6)	12 (10,3)	0,271
ARB, n (%)	40 (18,3)	12 (10,3)	0,057
Potasyum tutucu diüretik, n (%)	5 (2,3)	2 (1,7)	0,734
Tiyazid diüretik, n (%)	39 (17,8)	15 (12,9)	0,248
Statin, n (%)	29 (13,2)	8 (6,9)	0,078
Asetil salisilik asit, n (%)	42 (19,2)	19 (16,4)	0,528
Klopidogrel, n (%)	13 (5,9)	3 (2,6)	0,171
Hastanede başlanan tedavi			
Beta bloker, n (%)	214 (97,7)	105 (90,5)	0,003
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	9 (4,1)	3 (2,6)	0,475
ADE inhibitörü, n (%)	176 (80,4)	90 (77,6)	0,550
ARB, n (%)	19 (8,7)	7 (6,0)	0,390
Potasyum tutucu diüretik n (%)	33 (15,1)	13 (11,2)	0,329
"Loop" diüretik, n (%)	9 (4,1)	3(2,6)	0,475
Tiyazid diüretik, n (%)	37 (16,9)	18 (15,7)	0,771
Statin, n (%)	215 (98,2)	116 (100,0)	0,143
Asetil salisilik asit, n (%)	219 (100,0)	116 (100,0)	
Klopidogrel, n (%)	179 (81,7)	99 (85,3)	0,403
Tikagrelor, n (%)	40 (18,3)	16 (13,8)	0,297
Amiyodaron, n (%)	7 (3,2)	7 (6,0)	0,217
KAG, n (%)	211 (96,3)	111 (95,7)	0,767
LM'de anlamlı darlık, n (%)	5 (2,4)	3 (2,7)	0,860
LAD'de anlamlı darlık, n (%)	155 (73,1)	73 (65,2)	0,137
Cx'de anlamlı darlık, n (%)	109 (51,4)	56 (50,0)	0,809
RCA'de anlamlı darlık, n (%)	113 (53,3)	60 (53,6)	0,963
Tedavi kararı			
Medikal, n (%)	17 (7,8)	9 (7,8)	0,408
PKG, n (%)	198 (90,4)	102 (87,9)	
KABG, n (%)	4 (1,8)	5 (4,3)	
STEMİ TEDAVİSİ			
Primer PKG, n (%)	104 (47,4)	64 (55,1)	0,904
Trombolitik, n (%)	7 (3,1)	2 (1,7)	0,311
Kurtarıcı PKG, n (%)	3 (1,3)	2 (1,7)	0,933
KYB yatış süresi, gün	2,08 ± 0,5	2,15 ± 0,6	0,332

Değerler ortalama ± SD veya sayı (%) şeklinde verildi. Mİ: Miyokard infarktüsü, STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü NSTEMİ: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, KAG: Koroner anjiyografi, LM: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter, PKG: Perkütan koroner girişim, KABG: Koroner arter bypass grefti, ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Aldosteron reseptör blokeri, KYB: Koroner yoğun bakım

Fazla kilolu veya obez ve fazla kilolu veya obez olmayan hastaların hastaneye yatmadan önceki tedavileri benzerdi (tüm p değerleri >0,05). Her iki gruba hastanede başlanan tedavilerde ise beta bloker tedavinin fazla kilolu veya obez hastalarda daha fazla başlandığı görüldü (p=0,003).

Fazla kilolu veya obez hastalardan 133'ü (%60,7) STEMİ, 86'sı (39,3) NSTEMİ tanısı ile takip edildi. Fazla kilolu veya obez STEMİ hastalarının ise 67'si

(%50,4) anterior Mİ, 66'sı (%49,6) nonanterior Mİ idi. Hasta grupları arasında Mİ lokalizasyonları açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Her iki grupta diğer tüm demografik, klinik ve laboratuvar özellikler, tedavi yöntemleri ve hastaların KYB'de yatış süreleri benzerdi (tüm p değerleri $>0,05$).

Tablo 3. Atriyal fibrilasyon gelişen hastaların özellikleri

	Fazla kilolu veya obez (n=219)	Fazla kilolu veya obez olmayan (n=116)	P değeri
AF, n (%)	22 (10,0)	9 (7,8)	0,492
AF oluşma zamanı*	21,55 ± 26,18	33,33 ± 41,67	0,348
AF süresi (saat)	9,59 ± 8,26	17,44 ± 15,79	0,078
Sinüs ritmine dönen, n (%)	22 (100)	9(100)	1
Sinüs ritmine dönme yöntemi;			
Spontan, n (%)	13 (59,1)	2 (22,2)	0,107
Amiyodaron, n (%)	8 (36,4)	7 (77,8)	
Elektriksel, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	

Değerler ortalama ± SD veya sayı (%) şeklinde verildi. AF: Atriyal fibrilasyon, AF oluşma zamanı*: göğüs ağrısı başladıktan sonra AF gelişimine kadar geçen süre.

Koroner yoğun bakım ünitesinde takipleri sırasında 31 (%9,3) hastada AF saptandı. Fazla kilolu veya obez hastaların 22'sinde (%10,0), fazla kilolu veya obez olmayan hastaların ise 9'unda (%7,8) AF gelişti. AF gelişen hastaların tamamında sinüs ritmi sağlandı. AF sıklığı her iki grupta benzer olarak kaydedildi ($p=0,492$). AF gelişen yüksek kilolu veya obez hastaların 13'ünde (%59,1) spontan, 8'inde (%36,4) amiyodaron ile 1'inde (%4,5) ise elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlandı. AF gelişen fazla kilolu veya obez olmayan hastaların ise 2'sinde (%22,2) spontan, 7'sinde (%77,7) amiyodaron ile medikal kardiyoversiyon yapılarak sinüs ritmi sağlandı. Her iki grupta semptom başlangıcından itibaren AF gelişimine kadar geçen süre, hastaların AF'de geçirdiği süre ve sinüs ritminin sağlanması için kullanılan yöntemler benzerdi (tüm p değerleri $>0,05$).

Çalışmaya alınan hastalar AF gelişip gelişmeme durumlarına göre de iki gruba ayrıldı. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'te gösterildi. AF gelişen hasta grubunda yaş ortalaması daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

Atriyal fibrilasyon gelişen grupta 22 (%71), gelişmeyen grupta 197 (%64,8) hasta fazla kilolu veya obezdi. AF gelişen grupta 15 (%48,4), AF gelişmeyen grupta 142 (%46,7) hastada abdominal obezite saptandı. Her iki grupta ortalama VKİ değerleri ve ortalama bel çevresi değerleri benzerdi (tüm p değerleri > 0,05). AF gelişen ve gelişmeyen gruplarda kardiyovasküler risk faktörleri de benzer izlendi (tüm p değerler >0,05).

Atriyal fibrilasyon gelişen hastaların koroner yoğun bakıma yatışları sırasında kaydedilen dakikadaki nabız sayıları, AF gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($85,10 \pm 24,08$ 'e karşı $77,39 \pm 13,98$ $p=0,007$). Her iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ise benzerdi (tüm p değerleri > 0,05).

Atriyal fibrilasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların ekokardiyografi sonuçları değerlendirildiğinde ejeksiyon fraksiyonu ortalamasının AF gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($40,32 \pm 10,16$ 'ya karşı $45,68 \pm 9,63$, $p=0,004$). Her iki grupta atriyum boyutları ise benzerdi (tüm p değerleri >0,05).

Hastalara hastanede başlanan tedaviler incelendiğinde ADE inhibitörü tedavisi dışında her iki grubun aldıkları tedavilerin benzer olduğu görüldü (tüm p değerleri > 0,05). ADE inhibitörü tedavisinin ise AF gelişen grupta 20 (%64,5), AF gelişmeyen grupta 246 (80,9) hastaya başlandığı görüldü. AF gelişen gruba ADE inhibitörü tedavisinin anlamlı olarak daha az başlandığı saptandı ($p=0,031$).

Atriyal fibrilasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner yoğun bakımda kalış süreleri değerlendirildiğinde ise AF gelişen hastaların, AF gelişmeyen hastalara göre koroner yoğun bakımda anlamlı olarak daha uzun süre kaldıkları görüldü (ortalama 2.6 ± 0.95 güne karşı 2.05 ± 0.50 gün, $p=0,001$). Her iki grubun diğer demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavileri benzerdi (tüm p değerleri > 0,05) Gruplar arasında Mİ lokalizasyonları açısından anlamlı farklılık yoktu (tüm p değerleri > 0,05).

Tablo 4. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	AF gelişen (n=31)	AF gelişmeyen (n=304)	P değeri
Yaş, yıl	71,5 ± 10,3	62,4 ± 13,7	0,001
Kadın cinsiyet, n (%)	9 (29,0)	66 (21,7)	0,352
Fazla kilolu veya obez, n (%)	22 (71,0)	197 (64,8)	0,492
VKİ (kg/m²)	26,53 ± 5,42	27,20 ± 4,66	0,453
Abdominal obezite	15 (48,4)	142 (46,7)	0,859
Bel çevresi, cm	99,35 ± 13,95	100,18 ± 12,48	0,728
Sigara, n (%)	13 (41,9)	155 (51,0)	0,337
Diyabetes mellitus, n (%)	5 (16,1)	75 (24,7)	0,288
Hipertansiyon, n (%)	19 (61,3)	147 (48,4)	0,170
Hiperlipidemi, n (%)	4 (12,9)	63 (20,7)	0,300
Nabız dakika sayısı, n	85,10 ± 24,08	77,39 ± 13,98	0,007
Sistolik kan basıncı, mmHg	135,23 ± 34,33	133,97 ± 22,45	0,780
Diastolik kan basıncı, mmHg	80,42 ± 22,61	78,07 ± 14,14	0,410
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	40,32 ± 10,16	45,68 ± 9,63	0,004
Sol atriyum çapı, (mm)	35,77 ± 3,9	36,36 ± 4,0	0,439
Sol atriyum eni, (mm)	36,45 ± 3,9	36,79 ± 4,0	0,659
Sol atriyum boyu, (mm)	41,97 ± 4,8	40,63 ± 4,5	0,130
Mİ tipi			
STEMİ, n (%)	25 (80,6)	194 (63,8)	0,061
NSTEMİ, n (%)	6 (19,4)	110 (36,2)	
Ağrı süresi, saat	9,45 ± 13,9	11,97 ± 17,3	0,434
STEMİ			
Anterior, n (%)	12 (48,0)	93 (47,9)	0,995
Nonanterior, n (%)	13 (52,0)	101 (52,1)	
Zirve CKMB, U/L	299,5 ± 202,3	139,0 ± 152,8	0,001
Zirve Troponin T, ng/ml	6,3 ± 3,5	4,0 ± 23,7	0,597
Hastaneye yatmadan önceki tedavi			
Beta bloker, n (%)	6 (19,4)	56 (18,4)	0,899
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	4 (12,9)	32 (10,5)	0,684
ADE inhibitörü, n (%)	3 (9,7)	41 (13,5)	0,550
ARB, n (%)	8 (25,8)	44 (14,5)	0,097
Potasyum tutucu diüretik, n(%)	0 (0,0)	7 (2,3)	0,393
"Loop" diüretik, n (%)	1 (3,2)	4 (1,3)	0,403
Tiyazid diüretik, n (%)	6 (19,4)	48 (15,8)	0,607
Statin, n (%)	3 (9,7)	34 (11,2)	0,799
Asetil salisilik asit, n (%)	6 (19,4)	55 (18,1)	0,862
Klopidogrel, n (%)	2 (6,5)	14 (4,6)	0,646
Hastanede başlanan tedavi			
Beta bloker, n (%)	28 (90,3)	291 (95,7)	0,179
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	1 (3,2)	11 (3,6)	0,911
ADE inhibitörü, n (%)	20 (64,5)	246 (80,9)	0,031
ARB, n (%)	5 (16,1)	21 (6,9)	0,068
Potasyum tutucu diüretik n (%)	2 (6,5)	44 (14,5)	0,216
Loop diüretik, n (%)	3 (9,7)	9 (3,0)	0,055
Tiyazid diüretik, n (%)	3 (9,7)	52 (17,2)	0,285
Statin, n (%)	31 (100,0)	300 (98,7)	0,521
Asetil salisilik asit, n (%)	31 (100,0)	304 (100,0)	1

Klopidogrel, n (%)	24 (77,4)	254 (83,6)	0,387
Tikagrelor, n (%)	6 (19,4)	50 (16,4)	0,679
Amiyodaron, n (%)	13 (41,9)	1 (0,3)	0,001
KAG, n (%)	30 (96,8)	292 (96,1)	0,843
LM'de anlamlı darlık, n (%)	1 (3,3)	7 (2,4)	0,749
LAD'de anlamlı darlık, n (%)	21 (70,0)	207 (70,4)	0,963
Cx'de anlamlı darlık, n (%)	17 (56,7)	148 (50,3)	0,509
RCA'de anlamlı darlık, n (%)	15 (50,0)	158 (53,7)	0,696
Tedavi kararı			
Medikal, n (%)	1 (3,2)	25 (8,2)	0,364
PKG, n (%)	30 (96,8)	270 (88,8)	
CABG, n (%)	0 (0,0)	9 (3,0)	
STEMİ TEDAVİSİ			
Primer PKG, n (%)	19 (61,2)	149 (49,0)	0,899
Trombolitik, n (%)	1 (4,7)	8 (2,6)	0,990
Kurtarıcı PKG, n (%)	1 (4,7)	4 (1,3)	0,529
KYB süresi, gün	2,68 ± 0,95	2,05 ± 0,5	0,001

Değerler ortalama ± SD veya sayı (%) şeklinde verildi. Mİ: Miyokard infarktüsü, STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü NSTEMİ: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, KAG: Koroner anjiyografi, LM: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter, PKG: Perkütan koroner girişim, KABG: Koroner arter bypas grefti, ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Aldosteron reseptör blokeri, KYB: Koroner yoğun bakım

Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan grupların karşılaştırması sonucunda $p < 0.05$ saptanan değişkenler (yaş, nabız dakika sayısı, ejeksiyon fraksiyonu, zirve CKMB, hastanede ADE inhibitörü başlanması, koroner yoğun bakımda kalış süresi) çoklu regresyon analizine alındı. Çoklu regresyon analizi sonucuna göre yaş (Olasılık Oranı=1,050; %95 Güvenlik Aralığı=1,012-1,089; $p=0,009$), nabız dakika sayısı (Olasılık Oranı=1,034; %95 Güvenlik Aralığı=1,009-1,059; $p=0,007$), zirve CKMB (Olasılık Oranı=1,003; %95 Güvenlik Aralığı=1,001-1,005; $p=0,002$), koroner yoğun bakımda kalış süresi (Olasılık Oranı=2,698; %95 Güvenlik Aralığı=1,355-5,370; $p=0,005$) AF gelişmesi için bağımsız prediktörler olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 5. Atriyal fibrilasyon gelişimi için bağımsız prediktörler

	Beta değeri	Olasılık oranı	%95 güvenlik aralığı	P değeri
Yaş	0,049	1,050	1,012-1,089	p=0,009
Nabız dakika sayısı	0,033	1,034	1,009-1,059	p=0,007
Zirve CKMB	0,003	1,003	1,001-1,005	p=0,002
KYB süresi	0,993	2,698	1,355-5,370	p=0,005

CKMB: Kreatinin kinaz-miyokardiyal band, KYB: koroner yoğun bakım

5. TARTIŞMA

Obezite, düşük dereceli inflamasyon, renin-anjiyotensin sistemi ve endotelin yollarında artmış aktivite, yüksek TGF- β aktivitesi ile karakterize sistemik bir hastalıktır (51). Bu faktörler miyokard hipertrofisi ve fibrozu ile ilişkili bulunmuştur (52). Obezite kalp hızı, atım hacmi, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerde ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarda artışa neden olmaktadır.

Obezitenin AF gelişimiyle sıkı ilişkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8, 15, 16). Obezite farklı hemodinamik mekanizmalarla sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül eksentrik ve konsantrik hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilmektedir (88). Bu nedenlere bağlı olarak obezite kalp hızı, atım hacmi, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerde artışa neden olmaktadır (89, 90). Obezite ile artan kan hacmi ve sol ventrikül diyastolik basıncı sol ventrikül hacim artışıyla birlikte sol atriyal dilatasyona neden olur ve bu da AF patogenezinde önemli bir role sahiptir (91).

Framingham çalışmasında obez hastalarda, VKİ normal olan hastalara göre AF riskinde %50 artış izlenmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerinde ayarlama yapıldıktan sonra VKİ'deki her bir birimlik artış için AF riskinin %4 arttığı saptanmıştır (8, 33). VKİ'de artış, AF risk artışıyla anlamlı bir korelasyon gösteren sol atriyal dilatasyon (92) ile de ilişkili olarak görülmüştür (93).

Kalp cerrahisi sonrası hastalarla yapılan on bir kohort çalışma ve beş toplum temelli kohort çalışmanın dahil edildiği, 123249 hastanın incelendiği bir metaanalizde artan VKİ kategorisiyle AF ilişkisi incelenmiştir. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan VKİ kategorilerine göre normal ağırlıklı (<25kg/m²), fazla kilolu (25kg/m² ile 30kg/m² arasında olanlar) ve obez (\geq 30kg/m²) olanlar olarak sınıflanmıştır. Toplum temelli kohort çalışmaların analizinde fazla kilolu hastalarda normal hastalara göre %39, obez hastalarda ise normal hastalara göre %87 AF risk artışı izlenmiştir. Kalp cerrahisi sonrası hastalarla yapılan kohortlarda ise benzer ilişki saptanmamıştır (94).

The Danish Diet, Cancer and Health Çalışmasında diyetle kanser ilişkisinin araştırılmasının yanısıra diyetle AF gibi diğer bazı hastalıkların riskleri de araştırılmıştır. Bu çalışmada 47589 hasta ortalama 5,7 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu geniş toplum kökenli kohort çalışmada VKİ'deki artışın AF riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (15). Çalışma verileri genel popülasyona oranlandığında ortalama VKİ'de bir birimlik artış, genel popülasyonda %6-8 AF'li hasta artışına neden olmaktadır (15).

Women's Health Çalışması'nda 34309 hasta ortalama $12,9 \pm 1,9$ yıl takip edilmiş ve fazla kilolu ve obez hastalarda kısa dönemde AF riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Altmış ayda obezite gelişen hastalarla $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ hastalar karşılaştırıldığında ayarlanmış AF gelişme riski %41 artmış olarak saptanmıştır ($p=0,02$) (16). Manitoba Follow-up Çalışması, Multifactor Primary Prevention Çalışması ve Renfrew/Paisley Çalışması'nda da artan VKİ AF için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (95-97).

Antropometrik ölçümlerden biri olan bel çevresi kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olan abdominal yağ dokusunun iyi bir göstergesidir (74). Bazı çalışmalarda bel çevresi ve bel çevresi/kalça çevresi oranının kardiyovasküler mortalite için daha iyi prediktörler olduğu gösterilmiştir (98, 99). İsveç'te yapılan bir prospektif kohort çalışmada 4021 katılımcı ortalama 13,6 yıl boyunca AF gelişimi açısından takip edilerek AF gelişimine VKİ, metabolik sendrom ve antropometrik ölçümlerin etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda obez hastalarda ($VKİ \geq 30,0$) bel/kalça oranı dışındaki obeziteye ait antropometrik ölçümlerin diğer AF risk faktörlerinden bağımsız olarak AF gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu VKİ (25,0-29,9) veya artmış bel çevresi olan (erkeklerde $\geq 102 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 88 \text{ cm}$) hastalarda ise sadece metabolik sendrom eşlik ettiğinde AF riskinin arttığı saptanmıştır (70).

Atriyal fibrilasyon gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilen sol atriyal dilatasyon, obezite sırasında artan santral kan hacmi ve sol ventrikül diyastolik basıncı sonucunda oluşan, sol ventrikül hacim artışı ve KY'ye bağlı gelişebilir (100). Bozulan sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının etkisiyle gelişen sol atriyal basınç artışı atriyal ektopide artışa neden olur ve AF gelişmesi tetiklenebilir (101).

Obeziteye sekonder gelişen hipertansiyon, diyabetes mellitus, uyku-apne sendromunda da sol atriyal dilatasyon gelişebilmektedir (100).

Mahajan ve arkadaşları koyunlarda yaptıkları bir çalışmada kilo artışı ile AF arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmaya alınan 10 koyun 72 hafta boyunca yüksek kalorili diyet ile beslenmiş ve koyunlarda obezite geliştirilmiş ve kontrol grubu olarak da farklı 10 koyunun da farklı bir diyetle kilo almaması sağlanmıştır. Tüm koyunlara elektrofizyolojik ve elektroanatomik haritalama, hemodinamik ölçümler, görüntüleme incelemeleri ve histolojik ve moleküler inceleme yapılarak yüksek kalorili diyet alanlar ve almayanlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada obez koyunlarda sol atriyum hacmi, sol atriyum basıncı, pulmoner arter basıncı, iletim heterojenitesi artmış, atriyal iletim velositesi ve posterior sol atriyal voltaj ise azalmış olarak bulunmuştur. Obez koyunların posterior sol atriyum miyokardının epikardiyal yağ doku tarafından infiltre edildiği görülmüştür. Obez koyunlarda atriyal fibrozis ve TGF- β anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (10). Yine Abed ve arkadaşları tarafından obezitenin atriyal yapısal ve elektriksel "remodelling"ine etkisine yönelik yapılan bir hayvan çalışmasında, yüksek kalorili diyetle beslenen koyunlarda ileti hızında azalma ve ileti heterojenitesinde artış gözlenmiştir. Obezite geliştirilen koyunların atriyal kardiyomiyositlerinde fibrozis ile ilişkili endotelin A, endotelin B reseptörleri ile endotelin 1, TGF- β düzeylerinde artış izlenmiştir (49).

Bir çalışmada obezitenin epikardiyal yağ doku kalınlığı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Posterior atriyal dokuda özellikle pulmoner venlerin etrafında kardiyak adipoz doku artışı ve kardiyak adipoz dokunun yoğun otonomik innervasyonu aritmi için tetikleyici rol oynamaktadır (54). Epikardiyal yağ doku artışının AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (102). Yapılan bir metaanalizde epikardiyal yağ doku ile VKİ, bel çevresi ve visseral yağ dokusu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (103). Adipoz dokudan adipokinler ve inflamatuvar medyatörler gibi birçok biyoaktif molekül salınmaktadır. Epikardiyal yağ dokudan salınan matrix metalloproteinazları ve özellikle aktivin A, atriyal dokuda fibrozise neden olabilen medyatörlerdir (55). Yine CRP, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein gibi AF ile ilişkisi gösterilmiş inflamatuvar belirteçler epikardiyal yağ dokuda üretilmektedir (88).

Obezite ve etkileri üzerine pek çok genetik çalışma da yapılmaktadır. Çin'de non-valvular AF ile obezite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada obez erkeklerde TaqIB kolesterol transfer protein geni ve CRP geni artmış olarak bulunmuştur (104).

Sol atriyal "remodelling"e neden olan fibrozis ve inflamatuvar mediyatörlerin araştırıldığı 52 non-valvüler AF'li hastanın 33 AF'si olmayan kontrol grubu hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada insülin resistansı ile ilişkili bir proinflamatuvar adipokin olan lipokalin-2/NGAL düzeyinin her iki hasta grubunda düzeyi ölçülmüştür (105). Lipokalin-2/NGAL obez hastalarda sıklıkla daha yüksek saptanan bir adipokindir (106). Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama VKİ AF, gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında benzer bulunmuştur ve dolayısıyla lipokalin-2/NGAL düzeyleri de iki grup arasında farklılık göstermemiştir (105).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada obezite parametrelerinden bel çevresi ile inflamasyon göstergelerinden CRP arasında da anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (81). İnflamasyon ve AF ilişkisi de yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (78-80). Statin, poliansatüre yağ asitleri, kortikosteroidler, ADE ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'nin antiinflamatuvar etkileri aracılığı ile AF oluşma riskini azaltabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (107-116). Kumagai ve arkadaşları tarafından köpeklerde yapılan bir çalışmada atorvastatin tedavisi verilen grupta daha düşük CRP düzeyleri, atriyal miyokardiyumda daha az fibrozis gözlenmiş ve AF gelişmesi halinde AF sürelerinin daha kısa sürdüğü izlenmiştir (108). Fauchier ve arkadaşlarının yaptıkları 3557 hastadan oluşan 6 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde incelenen tüm çalışmalarda statin kullanımının AF gelişiminde anlamlı bir düşüşe neden olduğu görülmüştür (109). Farelerde yapılan bir çalışmada poliansatüre yağ asitlerinin atriyal kasta antiaritmik etkisinin olduğu gösterilmiş (110), başka çalışmalarda da poliansatüre yağ asitlerinin AF riskinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (111, 112). Halonen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kortikosteroidlerin cerrahi sonrası AF insidansında ve CRP düzeylerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (113). ADE inhibitörleri ile yapılan bir hayvan çalışmasında ADE inhibitörlerinin atriyal "remodelling"i önleyebileceği gösterilmiştir (114). Yapılan çalışmalarla ADE inhibitörleri ve ARB'lerin sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KY olan hastalarda AF insidansını azalttığı görülmüştür (115, 116).

Biz çalışmamızda obezite parametrelerinden VKİ ve bel çevresinin Mİ sırasında oluşan AF'ye etkisini değerlendirdik. Çalışmamızda çoklu regresyon analizi sonucunda yaş, koroner yoğun bakıma yatış sırasındaki nabız dakika sayısı, zirve CKMB ve koroner yoğun bakımda kalış süresini AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptadık. VKİ ve bel çevresinin AF gelişen ve gelişmeyen Mİ'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığını gördük. Fazla kilolu xveya obez ve fazla kilolu veya obez olmayan Mİ'li hastaları karşılaştırdığımızda da AF gelişim sıklığının her iki grupta benzer olduğunu saptadık. Yukarıda bahsedilen Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (105) dışında diğer çalışmaların hepsinde VKİ (15, 16, 70, 95, 96,97) ve bel çevresi (70, 98, 99) gibi antropometrik ölçümler AF gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi stabil hasta populasyonunda uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Mİ hastaları çalışmaya alınmıştır. Bizim çalışmamızda AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında VKİ ve bel çevresinin benzer bulunması, çalışmaya alınan hasta grubunun önceki çalışma gruplarından farklı olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bunun bir diğer nedeni de çalışma grubumuzdaki obez hastaların daha genç olması, oysa AF gelişen hastaların daha yaşlı olarak tespit edilmesi olabilir. Ayrıca, önceki çalışmalarda hastalar daha uzun süre takip edilmiştir. Biz hastalarımızı sadece koroner yoğun bakım yatışları süresince sürekli monitörizasyon ile takip ettik. Takip sürecinin uzaması ile aritmik olayların tespit edilme ihtimali artar. Çalışmaya daha fazla hasta alınsaydı, yaş grubu sınırlansaydı ve hastalar kardiyoloji servis takiplerinde de sürekli monitörizasyonla takip edilseydi mevcut sonuç değişebilirdi.

Miyokard infarktüsü seyrinde AF gelişimi ile ilişkili faktörler daha önce birçok çalışmada araştırılmıştır. OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) çalışmasında STEMİ ile takip edilen hastaların %7.7'sinde hastane takibi sırasında AF geliştiği izlenmiştir. Bu çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek kalp hızı (>100 atım/dk) ve Killip sınıfının IV olması AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur (117). Akut Mİ hastalarında AF gelişimi ile ilgili bir diğer çalışma olan RISK-PCI çalışmasında akut Mİ sonrası primer PKG uygulanan ve ikili antiplatelet tedavi alan hastaların %6,2'sinde AF geliştiği görülmüştür. İstatistiksel analiz sonucunda da OACIS çalışmasına ek olarak sistolik kan basıncı >100mmHg

kreatinin klirensinin >60 ml/dk olması, infarkta neden olan arterin tıkalı bulunması ve girişim sonrası TIMI akımı <3 olması AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde koroner yoğun bakım sürecinde nabız değerinin yüksek olması AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak bulundu.

TRACE (The Trandolapril Cardiac Evaluation Study) çalışmasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ 36 olan 6767 AMİ hastasının %21'inde takip sırasında AF gelişmiştir. AF gelişiminin hastanede yatış süresini 1,5 kat arttırdığı, hastane içi ve 5 yıllık takipte mortalitede anlamlı artışa neden olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yaş, bayan cinsiyet, önceden kalp yetersizliği olması, sigara içimi, trombolitik tedavi almamış olma, hipertansiyon ve diabetes mellitus AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda da AF gelişen grupta yoğun bakımda kalış süresi AF gelişmeyenlere göre yüksek olarak saptandı.

GUSTO-3 çalışmasında hastaneye başvuru sırasında sinüs ritminde olan 13858 STEMİ hastası incelenmiştir. Hastalarda AF gelişimi ileri yaş, hipertansiyon öyküsü, yüksek Killip sınıfı, hipotansiyon bulguları, ileri derece atriyoventriküler blok veya ventriküler fibrilasyon gelişimi, kalp yetersizliği gelişmesi, dijital ve antiaritmik tedavi uygulanması ile ilişkili bulunmuştur (47).

GISSI-3 (Effects of Lisinopril and Transdermal Glycerol Trinitrate Singly and Together on 6-week Mortality and Ventricular Function after AMI) çalışmasında ise 17749 akut Mİ hastasının %7,8'inde hastane takibi sırasında AF gelişmiştir (48). Bu çalışmada da GUSTO-3 (47) çalışmasına benzer şekilde AF gelişimi için ileri yaş, yüksek Killip sınıfının olması, hipertansiyon olması bağımsız prediktörler olarak saptanırken bunlara ek olarak hastane başvurusu sırasında yüksek kalp hızının olması ve hastaların diyabetes mellitusunun olması da bağımsız prediktörler olarak belirlenmiştir (48). Bizim çalışmamızda AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında diyabetes mellitus bulunması veya hipertansiyon bulunması açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Bunun çalışmaya alınan hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünüldü. Yine GISSI-3 çalışmasında randomize seçilen 1386 akut Mİ hastasına lisinopril, lisinopril ve nitrat veya yalnız nitrat tedavilerinden biri verilerek AF gelişen ve gelişmeyen hastalar değerlendirilmiştir. AF gelişimi lisinopril ve nitrat

alan grupta anlamlı şekilde daha düşük izlenmiştir (48). Anjiotensin II'nin miyositler üzerine inotropik, kronotropik ve aritmojenik etkileri bilinmektedir. Bu nedenle yapılan birçok çalışmayla ADE inhibitörü ve ARB tedavisinin AF insidansını azalttığı gösterilmiştir (119-122). Çalışmamızda hastanede ADE inhibitörü veya ARB başlanması AF gelişimi açısından anlamlı fark oluşturmadığını saptadık.

Asanın ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Mİ sonrası AF gelişen hastalarda AF gelişmeyen hastalara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda da AF gelişen grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük bulundu ($p=0,004$) ancak çoklu regresyon analizi sonucunda ejeksiyon fraksiyonu AF gelişimi açısından bağımsız prediktör olarak saptanmadı ($p=0,932$).

Primer perkütan girişim uygulanan STEMİ hastalarının dahil edildiği APEX-MI (Assessment of pexelizumab in acute myocardial infarction) çalışmasında benzer klinik özelliklere sahip hastalar karşılaştırılmıştır. AF gelişen hastalarda miyokardiyal hasarla ilişkili CKMB, troponin ve B-tip natriüretik peptid gibi biyobelirteçler AF gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (124).

Özaydın ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1000 AKS (STEMİ, NSTEMİ ve kararsız anjina pectoris) hastasını incelemiş ve hastaların hastane yatışı sürecinde %8,8'inde AF geliştiğini tespit etmiştir. Çoklu regresyon analizi sonucunda yaş, sol atriyum çapı, hipertansiyon, önceden statin ve RAS blokeri kullanma ve AF hikayesi, AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak değerlendirilmiştir (122).

Bizim çalışmamızda STEMİ ve NSTEMİ hastalarında çoklu regresyon analizleri sonucunda, yaş, koroner yoğun bakım yatışı sırasındaki nabız dakika sayısı, yaygın miyokard hasarı göstergesi olan zirve CKMB değeri ve hastaların koroner yoğun bakımda kalış süresi Mİ sırasında AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak bulundu. Fakat fazla kilolu veya obez olmanın, obezite düzeyi belirlemede kullandığımız VKİ'nin ve abdominal yağlanma göstergelerinden olan bel çevresinin AF gelişmesi açısından Mİ hastalarında anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü. Mevcut hasta sayımızın azlığı nedeniyle daha fazla hastanın alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde artan ve dünyada önemli bir halk sağlığı

problemine dönüşen obezite ve önemli morbidite ve mortalite artışına neden olan AF ilişkisi, obezitenin önlenabilir bir kardiyak risk faktörü olmasından dolayı üzerinde durulması gereken önemli bir konudur.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamız randomize bir çalışma değildi, çalışmamızda obezite parametrelerinden sadece VKİ ve bel çevresi değerlendirildi. Diğer antropometrik ölçümler (kalça çevresi, bel/ kalça oranı) değerlendirmeye alınmadı. Hastalarda sadece koroner yoğun bakım ünitesinde ritim takibi yapılmış olması, servis takiplerinde ritim takibinin yapılmamış olması önemli bir kısıtlamadır. Ancak servis takiplerinde sürekli monitörizasyon yapılmadığı için servis takipleri değerlendirmeye alınmadı.



ÖZET

Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresinin Miyokard İnfarktüsü Sırasında Oluşan Atriyal Fibrilasyona Etkisi

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) miyokard infarktüsü (Mİ) sonrasında görülen en sık supraventriküler aritmidir. Obezitenin hem koroner arter hastalığı için hem de AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obezite AF patofizyolojisinde önemli rolü olan atriyal yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmede değişikliklere neden olabilir. Bu çalışmada obezite parametrelerinden vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresinin Mİ sırasında oluşan AF'ye etkisi araştırıldı.

Metod: Bu çalışmaya akut-subakut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen 335 hasta alındı. Hastaların klinik bilgileri, önceden kullandığı ilaçlar ve hastanede başlanan ilaçlar kaydedildi. Hastaların koroner yoğun bakımda yatışları sırasında boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü, VKİ değerleri hesaplandı ve kaydedildi. Hastalar AF gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. AF prediktörleri çoklu regresyon analizi kullanılarak saptandı.

Bulgular: ST elevasyonlu Mİ ve NSTEMİ ile başvuran toplam 335 hastanın 31'inde (%9,2) AF gelişti. AF gelişen grupla gelişmeyen grup arasında VKİ ve bel çevresi değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çoklu regresyon analizi sonucuna göre yaş (Olasılık Oranı=1,050; %95 Güvenlik Aralığı=1,012-1,089; p=0,009), dakikadaki nabız dakika sayısı (Olasılık Oranı=1,034; %95 Güvenlik Aralığı=1,009-1,059; p=0,007), zirve CKMB (Olasılık Oranı=1,003; %95 Güvenlik Aralığı=1,001-1,005; p=0,002), koroner yoğun bakımda kalış süresi (Olasılık Oranı=2,698; %95 Güvenlik Aralığı=1,355-5,370; p=0,005) AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, STEMİ ve NSTEMİ sırasında AF gelişen ve gelişmeyen hastalarda obezite parametrelerinden VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin benzer olduğu görüldü. Yaş, koroner yoğun bakım yatışı sırasında nabız dakika sayısı, zirve CKMB ve koroner yoğun bakım yatış süresi AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, obezite, vücut kitle indeksi, bel çevresi

SUMMARY

The Association Between Body Mass Index and Waist Circumference on the Development of Atrial Fibrillation in Patients Presenting with Myocardial Infarction

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia in patients with myocardial infarction (MI). Obesity is an independent risk factor for both coronary heart disease and AF. Obesity may cause atrial structural and electrical remodelling, which plays an important role in the pathophysiology of AF. In this study, we evaluated the association between the obesity parameters body mass index (BMI) and waist circumference and the development of AF in patients presenting with MI.

Methods: This study consisted of 335 patients with MI who were admitted to coronary care unit. Patient's clinical data, previous medication history and medications started after hospitalization were recorded. Patients' weight, height and waist circumference measured at their patient stay in the coronary care unit and the body mass index calculated were recorded. Patients were divided into two groups: those with and without the development of AF. Predictors of AF were determined by multivariate regression analysis.

Results: From a total of 335 patients presenting with MI, 31 (9,2%) developed AF. BMI and waist circumference were similar in patients with and without AF ($p>0,05$). Multivariate regression analysis showed that age (Odds Ratio=1,050 95% Confidence Interval=1,012-1,089; $p=0,009$), heart rate (Odds Ratio=0,033; 95% Confidence Interval=1,009-1,059; $p=0,007$), peak CKMB (Odds Ratio=1,003; 95% Confidence Interval=1,001-1,005; $p=0,002$), hospitalization duration at the coronary care unit (Odds Ratio=2,698; 95% Confidence Interval=1,355-5,370; $p=0,005$) were associated with the development of AF in patients with MI.

Conclusios: Body mass index and waist circumference were similar in patients with and without AF ($p>0,05$). Age, heart rate, peak CKMB, the hospitalization duration at the coronary care unit were independent predictors of AF development in patients with MI.

Key Words: Myocardial infarction, atrial fibrillation, obesity, body mass index, waist circumference

KAYNAKLAR

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21. Epub 2001/10/17.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429. Epub 2010/08/31.
3. Adalet K. Klinik Kardiyoloji Tanı Ve Tedavi Kısım XI. Kalp ritim ve ileti bozuklukları, atriyal fibrilasyon: Adalet K, 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013;819-44.
4. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36(4):214-22.
5. Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
6. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European heart journal*. 2009;30(9):1038-45. Epub 2008/12/26.
7. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;123:1587-1593.
8. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
10. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1-11.
11. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J* 2004;25:2212–2219.
12. Ito K, Date T, Kawai M, et al. Morphological change of left atrium in obese individuals. *Int J Cardiol* 2011;152:117-9.

13. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial fibrillation in acute ST- elevation myocardial infarction: clinical and prognostic features. *Current Cardiology Reviews* 2012;8:281-289.
14. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2010; 122(8):764–770.
15. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005; 118(5):489–495.
16. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(21):2319–2327.
17. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J*. 2009; 30(10):1270–1278.
18. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens*. 2012; 30(5):1004– 1014.
19. Görenek B. Aritmiler Nedenleri, Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2010;234.
20. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial Fibrillation: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83:61-68.
21. Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation*. 2004;109(7):828-32. Epub 2004/02/06.
22. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):854-906. Epub 2006/08/15.
23. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68. Epub 1995/10/01.

24. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
25. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF.’ *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
26. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
27. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.
28. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35. Epub 1999/06/15.
29. Wyse DG, Waldo AL, Dimarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron YB. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002;347:1825-1833.
30. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001;344:1411-1420.
31. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22. Epub 1982/04/29.
32. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;139:814-819.
33. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4. Epub 1994/03/16.
34. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2005;105(3):315-8. Epub 2005/11/09.

35. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:4048.
36. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5. Epub 2003/05/29.
37. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y. REACH Registry Investigators. Prevalance, clinical profile and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855-863.
38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
39. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-54.
40. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 350-6.
41. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Kim DH, Burton JR, Lindholm L, Armstrong PW; CAPTORS II Investigators. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2005; 38: 271-8.
42. Antoni ML, Bertini M, Atary JZ, et al. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 198-203.
43. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 602-7.
44. Yilmaz R, Kasap H, Baykan M, et al. Assessment of left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with atrial fibrillation following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 102: 79-85.
45. Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 683-8.
46. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-13.

47. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 201-7.
48. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al; GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 52732.
49. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodelling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:90-100.
50. Shinagawa K, Derakhchan K, Nattel S. Pharmacological prevention of atrial tachycardia induced atrial remodeling as a potential therapeutic strategy. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2003;26(3):752-64. Epub 2003/04/18.
51. Despre's J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444: 881-887.
52. Hatem SN. Atrial fibrillation and obesity: Not just a coincidence. *J Am Coll Cardiol* 2015 Jul 7;66(1):12-3. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.057.
53. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:851-60.
54. Balçioğlu AS, Çiçek D, Akıncı S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:99-106.
55. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines. *Eur Heart J* 2015;36: 795-805.
56. Pallisgaard JL, Schjerner A-M, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2015
57. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections.: a major mechanism of structural heart disease arrhythmies. *Pacin Clin Electrophysiol* 1997;20:397-413.
58. Verheule S, Sato T, Everett T 4th, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004;94:1458-65.
59. Chilukoti RK, Giese A, Malenke W, Homuth G, Bukowska A, Goette A, Felix SB, Kanaan J, Wollert H-G, Evert K, Verheule S, Jais P, Hatem SN, Lendeckel U, Wolke C. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int J Cardiol* 2015;187:604-613.
60. Kalani R, Judge S, Carter C, Pahor M, Leeuwenburgh C. Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(3):211-7. Epub 2006/03/29.

61. Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(3):434-9. Epub 2003/03/05.
62. Chung MK, Foldvary-Schaefer N, Somers VK, Friedman PA, Wang PJ. Atrial fibrillation, sleep apnea and obesity. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2004;1(1):56-9, quiz 1 p following 9. Epub 2005/11/03.
63. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60. Epub 2008/02/21.
64. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):C1424-37. Epub 1996/11/01.
65. Beckman JS, Crow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem Soc Trans*. 1993;21(2):330-4. Epub 1993/05/01.
66. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(2):174-80. Epub 2001/07/12.
67. Murdoch CE, Zhang M, Cave AC, Shah AM. NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure. *Cardiovasc Res*. 2006;71(2):208-15. Epub 2006/04/25.
68. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circulation research*. 2005;97(7):629-36. Epub 2005/08/27.
69. Frost L, Benjamin EJ, Fenger Gron M, Pedersen A, Tjonneland A, Overvad K. Bodyfat, bodyfat distribution, lean bod mass and atrial fibrillation and flutter. A Danish cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:1546-1552.
70. Nyström PK, Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius ML, Gíqante B. Obesity, metabolic syndrome and risk of atrial fibrillation: a Swedish, prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127111.doi:10.137.
71. McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, Zachariah J, Aragam J, Larson MG, Benjamin EJ, Vasani RS. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010; 121: 667-674.
72. Ayer JG, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008;17:19-24.
73. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724-730.

74. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple antropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–8.
75. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association 1–4. *Am J Clin. Nutr.* 2007;Klein:1197-202.
76. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997;13:795–803.
77. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin supression of glucose production and serum free fatty acids independent obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3023-8.
78. Sönmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdoğan E, Tasal A, Küçükbuucu Ş, Göktekin Ö. Novel-fibroinflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.*2014;20:463-470.
79. Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S et al: Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2011;100:1029–36.
80. Ertas G, Sonmez O, Turfan M et al: Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci*, 2013; 324: 49–52.
81. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Uyarel H, Yazıcı M, Uzunlar B, Doğan Y, Toprak S, Hergenç G. Indices of abdominal obesity and obesity in Turkish adults: Influence on levels of insulin, glucose intolerance, inflammation and on coronary prediction. *Turk Kardiyol Dern Ars-Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:65-73. Epub 2003/01/21.
82. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-1598. Epub 2012/10/16.
83. Mancia G, De Backer G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2013; Epub 2013/06/14.
84. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal.* 2007;28(1):88-136. Epub 2007/01/16.

85. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
86. Armstrong WF, Ryan M. Çeviri editörü Erol Ç, Kaftan HA. Feigenbaum Ekokardiyografi, Ekokardiyografik değerlendirme. 7. baskı, 2011: 91-120.
87. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Rep Tech Ser*. 2000; 894:1-253.
88. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? *Curr Atheroscler Rep*. 2016 May;18(5):21.
89. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
90. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, et al. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517-24.
91. Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I, Kallergis E, Ketikoglou D. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015; 66(5): 361–9.
92. Marcus GM, Olgin JE, Whooley M, et al. Racial differences in atrial fibrillation prevalence and left atrial size. *Am J Med* 2010; 123: 375–7.
93. Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging: the MONICA/KORA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/ Cooperative Research in the Region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.
94. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity- results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):310-5.
95. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-484.
96. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and the risk factors. *J Intern Med* 2001;250:382-389.
97. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-521.
98. Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401–4.

99. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269:483–7.
100. Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I, Kallergis E, Ketikoglou D. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361–9.
101. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and the risk factors. *Circulation*. 2012;126:2302-2308.
102. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, Santucci P, Wilber DJ, Akar JG. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:784–788.
103. Rabkin S. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12:31–42.
104. Yang W, Xu L, Zhang H. Association of CETP and CRP gene polymorphisms with non-valvular atrial fibrillation in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;25:225–229.
105. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdoğan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, Goktekin O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2014; 20: 463-470.
106. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in obesity. *Ann Pharm Fr*, 2013; 71: 42–50.
107. Ozaydin M. Atrial fibrillation and inflammation. *World journal of cardiology*. 2010;96(4):1180-4.
108. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-111
109. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-835
110. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 2000;206:33-41.
111. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-373.
112. Macchia A, Monte S, Pellegrini F, Romero M, Ferrante D, Doval H, D'Ettore A, Maggioni AP, Tognoni G. Omega-3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 627-634.

113. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1562-1567.
114. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-2617.
115. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-991
116. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cerè E, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-557
117. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol* 2003;92:1150-4.
118. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, et al. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: Insight into the RISK-PCI trial. *Coronary Artery Disease* 2012; 23:1-8.
119. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):969-74.
120. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Am J Cardiol* 1999;83:477-481.
121. Pfeffer MA, McMurray J, Leizerovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de WF. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-750.
122. Ozaydin M, Turker Y, Erdogan D, Karabacak M, Dogan A, Varol E, et al. The association between previous statin use and development of atrial fibrillation in patients presenting with acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):147-50. Epub 2008/12/25.
123. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Besic T, Arandjelovic A, Vasiljevic Z, Ostojic M. Prognostic significance of new atrial fibrillation and its relation to heart failure following acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2005 June;7(4):671-676.

124. Lopes RD, Elliott LE, White HD, et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2019–28.

